

Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. U. Köttgen)

**Über den Einfluß von Carbachol (Doryl®)
auf die Kapazität und den Binnendruck der
Harnblase (Vergleichende Messungen an Kindern
mit normaler und neurogen gestörter
Blasenfunktion sowie mit Enuresis)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gabriele Frickert
aus Worms

Mainz 1973

Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof.Dr. U. Köttgen)

Über den Einfluß von Carbachol (Doryl[®])
auf die Kapazität und den Binnendruck der
Harnblase (Vergleichende Messungen an
Kindern mit normaler und neurogen gestörter
Blasenfunktion sowie mit Enuresis)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Gabriele Frickert
aus Worms

Mainz 1973

Fachbereichsdekan : Prof. Dr. J. Fischer

Referent : Prof. Dr. E. Straub

Koreferent : Ass.-Prof. Dr. K. Stockamp



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Über die Wirkungsweise von Carbachol	1
2. Bisherige Befunde zum parasympathico- mimetischen Einfluß von Carbachol auf die Funktion der Harnblase	1
3. Aufgabenstellung der Arbeit	3
II. MATERIAL UND METHODIK	4
1. Patientengut	4
2. Carbachol	5
3. Bestimmung des Volumens und des Binnendrucks der Harnblase	5
4. Versuchsablauf	6
III. ERGEBNISSE	10
1. Darstellung der Befunde jeweils eines exemplarischen Probanden aus den verschiedenen Gruppen (Normalpersonen; Enuretiker; Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung)	10
2. Beschreibung aller Meßdaten und ihre Bewertung	12
3. Beschreibung der Mittelwerte und Standardabweichungen	18
4. Statistische Auswertung	21
IV. DISKUSSION	26
V. ZUSAMMENFASSUNG	33
VI. LITERATURVERZEICHNIS	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0081

I. EINLEITUNG

1. Über die Wirkungsweise von Carbachol

Carbaminoylcholiniumchlorid (Carbachol) ist - wie Cholin und Acetylcholin - ein Erregungsmittel für das parasympathische Nervensystem, dabei aber dem Acetylcholin und mehr noch dem Cholin in der Intensität der Wirkung auf die Harnblase ganz erheblich überlegen (26).

Die Stimulation parasympathischer Nerven geht mit einer Freisetzung von Acetylcholin einher. Die Wirkungskdauer von Acetylcholin auf die Muskelfaser an der neuromuskulären Endplatte wird durch das acetylcholinabbauende Ferment Cholinesterase begrenzt. Carbachol wirkt auf das parasympathische System ähnlich wie Acetylcholin, kann jedoch durch die Cholinesterase nicht oder nur sehr langsam abgebaut werden und soll im übrigen frei sein von unerwünschten nicotinartigen Effekten wie Stimulation von Skelettmuskeln und autonomen Ganglien (19).

2. Bisherige Befunde zum parasympathicomimetischen Einfluß von Carbachol auf die Funktion der Harnblase

Bauer (4,5), Brosig (12), Beck et al. (7), Francis (17), Grasset (24), Gyermek (26), Malin und Boyarsky (40), Mellanby und Pratt (41), Ohnesorge (43), Ritter (51), Sökeland et al. (57) und Tanagho et al. (63) haben bei Normalpersonen bzw. im Tierversuch über die parasympathicomimetische Wirkung auf die Harnblase berichtet; über Patienten mit Inkontinenz oder Enuresis finden sich Aussagen bei Beck et al. (7) und Gernon et al. (19).

Bors und Comarr (9), Abel und Mani (1), Comarr (14), Francis (17), Glahn (22,23), Lapidès et al. (36)

und Refsum und Rövig (50) untersuchten bei Patienten mit neurogen gestörter Blasenfunktion die Wirkungsweise von Parasympathicomimetica.

Diese Autoren geben an, daß unter Verwendung eines solchen Medikaments die Harnblasenkapazität vermindert wird und der Binnendruck ansteigt; außerdem trete der erste Harndrang verfrüht auf (7,17,36). Medikamentöse Behandlungsversuche der neurogenen Blasenfunktionsstörung mit Parasympathicomimetica wie z. B. Doryl^(R) (Carbachol) basieren auf der Tatsache, daß die motorischen Impulse für die Blasenkontraktion über das parasympathische Nervensystem geleitet werden und Acetylcholin als Mittlersubstanz dient. Das Ziel der medikamentösen Therapie war die Aktivitätssteigerung des parasympathischen Systems bei hypotoner Blase (44).

Bei den neurogenen Blasenentleerungsstörungen handelt es sich jedoch zumeist um "Mischformen" mit paretischen und spastischen Detrusoranteilen. Cholinergica sind nur am mehr oder weniger funktions-tüchtigen Detrusor wirksam; da nun bei Blasenentleerungsstörungen oft wesentlich der Synergismus zwischen Detrusor und Blasenauslaß gestört ist, stellen einige Autoren wie Bauer (6) und Stockamp (61) solche Behandlungsversuche überhaupt in Frage.

Die Ursache der Enuresis - dieser Begriff wird im deutschen Schrifttum nur für die psychogene Form des Einnässens verwendet, wie dies z. B. Diesing (15), Halsband und Willich (29) und Schröder (54) fordern, in der Anglo-amerikanischen Literatur jedoch noch für funktionelle und / oder organische Störungen der Miktion bzw. Kontinenz benutzt - sieht Eckstein (16) in der verzögerten Entwicklung einer physiologischen Funktion, bedingt durch lokale Veränderungen

oder psychologische Momente, oft jedoch auch ohne einen dieser Faktoren.

In vielen Fällen verschwindet die Enuresis bei Kindern spontan, was dann ätiologisch in der Tat eine Reifungsverzögerung in bezug auf willkürliche oder unwillkürliche Blasenkontrolle vermuten läßt (47). Auch wenn häufig eine genaue urologische, neurologische und psychologische Abklärung der Enuresis erfolgt, entgehen diskrete Hinweise auf eine neurogene Blasenfunktionsstörung oft dem Nachweis. Die Schwierigkeit eingehender Untersuchungen gerade bei Kindern erschweren oft die exakte Beurteilung.

3. Aufgabenstellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch dar, eventuelle Elemente einer neurogenen Blasendysfunktion bei Kindern mit Enuresis durch Prüfung der Reaktion auf Carbachol aufzudecken.

Zu diesem Zweck sollte der Einfluß dieses Medikaments auf das maximale Volumen und den maximalen Binnendruck der Harnblase vergleichend bei den folgenden drei Gruppen untersucht werden:

Gruppe I	Kinder mit normaler Blasenfunktion;
Gruppe II	Kinder mit Enuresis;
Gruppe III	Kinder mit neurogen gestörter Blasenfunktion.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Patientengut

Es wurden 26 Kinder im Alter von 1 Jahr 10 Monaten bis 15 Jahren 4 Monaten untersucht. 8 Patienten waren männlichen, 18 Patienten weiblichen Geschlechts.

Die Probanden gehörten drei Hauptgruppen an:

Gruppe I	Kinder mit normaler Blasenfunktion
Gruppe II	Kinder mit Enuresis
Gruppe III	Kinder mit neurogen gestörter Blasenfunktion

Die Gruppe I setzte sich aus 10 rechtzeitig sauber gewordenen Kindern mit nicht-urologischen Erkrankungen zusammen.

Die Gruppe II bildeten 8 Patienten mit dem Leitsymptom Enuresis nocturna (primäre und sekundäre Enuresis; primär: nie wenigstens einjährige Periode nächtlichen Trockenseins; sekundär: in der Anamnese irgendwann Zeitraum von mehr als einem Jahr nächtlichen Trockenseins (58)); eine organische oder entzündliche Ursache des Einnässens war ausgeschlossen worden.

8 Patienten mit gesichert neurogen gestörter Blasenfunktion wurden in der Gruppe III zusammengefaßt; bis auf den Patienten G.J., bei dem eine neuropathische Blase ungeklärter Ursache vorlag, handelte es sich ausschließlich um Kinder mit Zustand nach Meningocele bzw. Meningomyelocele.

Alle Patienten waren zur Zeit der Untersuchung in stationärer Behandlung der Mainzer Universitäts-Kinderklinik. Eine Blasenkatheterisierung war aus diagnostischen Gründen, nicht aber allein aus Anlaß der hier mitgeteilten Untersuchungen erfolgt.

2. Carbachol

Das Parasympathicomimeticum Carbaminoylcholiniumchlorid (Carbachol; Doryl[®] der E. Merck AG, Darmstadt) wurde in Vorversuchen in verschiedener Dosierung getestet.

Die applizierte Menge, die sich nach der Körperoberfläche der Patienten richtete und 0,05 ml pro 0,11 m² betrug, erschien am geeignetsten (1 Ampulle Doryl[®] enthält 1 ml = 0,00025 g Carbachol).

Die errechnete Dosis wurde jeweils eine Stunde nach einer ersten Messung (Kontrollmessung) subcutan am Oberschenkel injiziert.

3. Bestimmung des Volumens und des Binnendrucks der Harnblase

Die Wirkung von Carbachol auf das maximale Blasen-
volumen und den dabei entwickelten maximalen Binnendruck der Harnblase bei den drei Patientengruppen

wurde mittels eines Lewis Recording Cystometers bestimmt, da dieser Apparat unter anderem wegen geringer Störanfälligkeit bei unkomplizierter Konstruktion, einfacher Handhabung und leichter Transportierbarkeit für unsere Untersuchungen besonders vorteilhaft erschien.

Das Lewis Manometer ist ein Standard - Aneroid - Instrument, geeignet, um Drucke von 0 bis 150 mm Quecksilbersäule mit einer weiten Reserve für Überlastung aufzunehmen. Ein Verbundhebel bringt die Drucke vom Manometer zu der Schreibspitze. Eine vorgedruckte Registrierkarte, auf der die Drucke angezeigt werden, dient zur laufenden Aufzeichnung. Die Karte wird durch einen elektrischen Uhrwerkmechanismus über eine Schreibfläche mit 1,08 cm pro Minute bewegt, was insgesamt 17 Minuten pro Registrierkarte entspricht (38).

4. Versuchsablauf

Die cystometrischen Untersuchungen wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, und zwar zur selben Uhrzeit, durchgeführt (25); die Messungen des zweiten Tages dienten zur Kontrolle der Ergebnisse vom Vortage.

Die Messungen fanden im Krankenzimmer des Kindes, das im eigenen Bett liegen konnte, statt. Die Apparaturen wurden neben dem Bett des Patienten aufgestellt; die dafür vorgesehene Markierung am Cystometer (entspricht der Schreibhebelspitze auf der 0 mmHg - Linie) wurde auf die Höhe der Symphyse des horizontal im Bett liegenden Kindes eingerichtet.

Den Kindern wurde, je nach Verständnis und Interesse, der Untersuchungsgang ausführlich erklärt. So konnte eine optimal ruhige und ausgeglichene Atmosphäre geschaffen werden, die für die Genauigkeit der Messungen, welche durch psychische Einflüsse verändert werden können (20,52,62,65), besonders wichtig ist.

Dies ließ die Verabreichung eines Beruhigungsmittels unnötig erscheinen; nach Gierup et al. (20) und Grasset (24) wäre ein Einfluß auf den Zeitpunkt der Miktion nicht auszuschließen gewesen.

Sofern irgend möglich, wurde zunächst die Harnblase spontan entleert. Bei den jüngeren Kleinkindern und bei einigen Patienten der Gruppe III war dies naturgemäß nicht immer möglich bzw. sicher zu kontrollieren. Außerdem mußte die Darmentleerung an diesem Tag schon erfolgt sein, da durch verstärkte Tätigkeit des Rectums die Werte beeinflußt werden können (52).

Anschließend wurde ein Folatex Ballon-Katheter (Charrière 8) in die Harnblase eingeführt und der Restharn gemessen. Der Ballon wurde mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Diese Kathetergröße erlaubt eine weitgehend ungestörte Miktion an der Sonde vorbei (24,65); Garrelts und Förberg (18) haben gezeigt, daß Ruhe- und Miktionsdruck bei entsprechender Kathetergröße unverändert bleiben, während der Urinfluß mit zunehmendem Durchmesser abnimmt.

In den folgenden 20 Min. entleerte sich die Harnblase in einen Urinbeutel.

Danach wurde der Katheter über ein steriles Verbindungsstück an die Druckkammer des Lewis-Cystometers angeschlossen. Es folgte die Messung während einer

Minute, um den aktuellen Druck der entleerten Harnblase zu erfassen. (Die retrograde Cystometrie war für diese Untersuchung die einzig mögliche Methode, da nur sie, wie auch Ram (49) berichtet, eine exakte Blasenkapazitätsbestimmung gewährleistet).

Die Harnblase wurde nun über den Katheter mittels eines Perfusors (100 ml-Spritze) kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt; die Füllungsgeschwindigkeit war auf 20 ml pro Minute eingestellt, um eine Akkomodation der Harnblase zu ermöglichen und so den physiologischen Gegebenheiten nahe zu kommen (10,20,24,45,52,53,64,67,68).

Die Temperatur der Flüssigkeit betrug 37° C und war somit der Körpertemperatur angeglichen. Die physiologische Kochsalzlösung, deren physikalische und chemische Eigenschaften mit denen des Urins weitgehend übereinstimmen, und die Konstanz der 37° C Temperatur sollten physiologische Bedingungen nachahmen, um so unerwünschte und verfrühte Kontraktionen zu vermeiden (13,24,47,67).

Die Drucke wurden während der Füllungsperiode fortlaufend registriert. Nach jeweils 100 ml Zufuhr wurde für eine Minute die Füllung unterbrochen, um eine weitere gefüllte Spritze anzuschließen und um den zu dieser Zeit bestehenden Ruhebinnendruck aufzuzeichnen.

Die Patienten waren zu Beginn der Messungen aufgefordert worden, den Zeitpunkt des ersten Harndrangs, einsetzender Schmerzempfindungen und des stärksten Harndrangs anzugeben. Der Beginn der Miktion (um den Katheter) entsprach dem Moment, in dem "der Urin nicht mehr zu halten war" und objektiv ein plötzlicher zusätzlicher Druckanstieg bei Miktion am Katheter vorbei erfolgte.

Bei den jüngeren Kleinkindern waren diese Zeitpunkte nur durch genaue Beobachtungen festzulegen, was nach Gierup und Mitarb. (21) eine ausreichende Information darstellt.

Bei Beginn der Miktion bzw. des maximalen Harn-drangs wurde die Flüssigkeitszufuhr eingestellt; so konnte zu diesem Zeitpunkt der genaue Binnen-druck der Harnblase bei Beginn der Miktion gemessen werden. An diesem Punkt wurde von der Registrierkarte das maximal eingeflossene Volumen abgelesen.

Nach ausreichender bzw. vollständiger Miktion wurde die Verbindung Katheter - Druckkammer unterbrochen und die Harnblase über eine Stunde in den Urinbeutel entleert.

Nach Ablauf dieser Zeit wurde die errechnete Dosis Carbachol subcutan am Oberschenkel des Kindes injiziert.

Jeweils nach 10, 30 und 60 Minuten folgten weitere Messungen in der oben beschriebenen Weise.

III. ERGEBNISSE

1. Darstellung der Befunde jeweils eines exemplarischen Probanden aus den verschiedenen Gruppen

(Normalpersonen; Enuretiker; Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung)

An Hand eines Einzelbeispiels aus jeder der drei Gruppen soll die unterschiedliche Ansprechbarkeit auf Carbachol bezüglich der Veränderungen der maximalen Kapazität und des maximalen Binnendruckes der Harnblase anschaulich gemacht werden.

Abb. 1 a - c

Gruppe I: Patientin L.B.; 52 Monate alt; Körperoberfläche $0,79 \text{ m}^2$. Bei der ersten Messung (ohne Medikation) trat nach Instillation von 80 ml erstmals ein leichter Harndrang auf. Der Kurvenverlauf war völlig ruhig ohne Kontraktionen mit leichtem Anstieg des Druckes bei zunehmendem Volumen. Das Kind verspürte bei 210 ml starken Harndrang; bei 228 ml und einem Binnendruck von 26 mmHg kam es zur Miktion um den Katheter.

Bei der zweiten Messung (10 Min. nach Gabe von Doryl[®]) trat der erste Harndrang etwas eher auf; der stärkste Harndrang, der zur Miktion führte, zeigte sich bei einer um fast 100 ml geringeren Blasenfüllung, der Druckwert bei Beginn der Miktion um den Katheter betrug jetzt 46 mmHg.

In den folgenden beiden Messungen (30 bzw. 60 Min. nach Medikation) nahm die Kapazität wieder kontinuierlich zu und der maximale Binnendruck wieder ab.

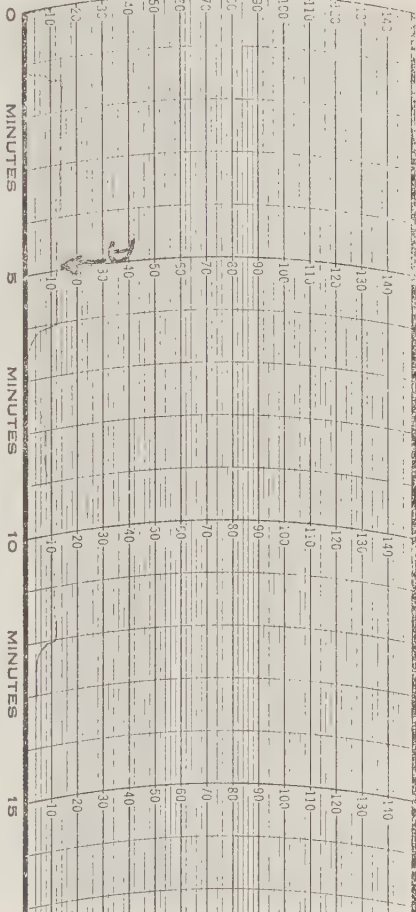
NUMBER 200

CYSTOMETRIC READINGS

MILLIMETERS OF MERCURY

DATE 22. 11. 72

FINAL DIAGNOSIS
 R. U. 0
 B. C. 0
 INCREMENTS 0.1 mm c.c.
 CATHETER SIZE 2



American Ophthalmic Meters Inc. — New York

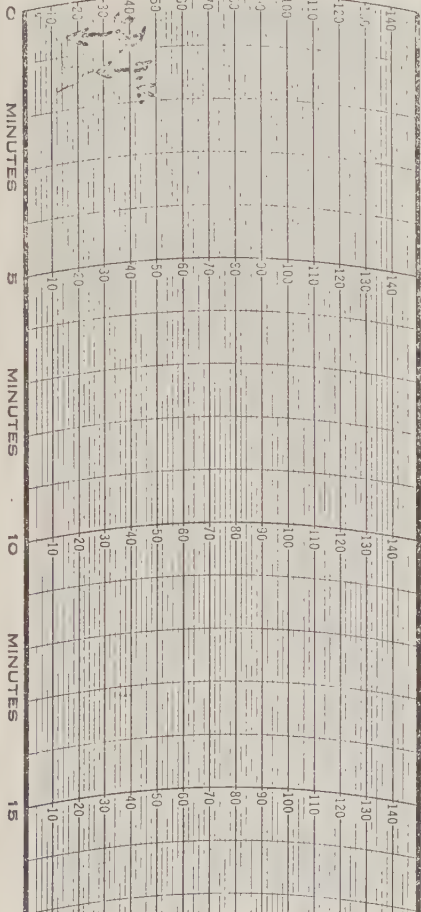
NOTE 200
 HISTORY NUMBER 200

CYSTOMETRIC READINGS

MILLIMETERS OF MERCURY

DATE 22. 11. 72

FINAL DIAGNOSIS
 R. U. 0
 B. C. 0
 INCREMENTS 0.1 mm c.c.
 CATHETER SIZE 2



American Ophthalmic Meters Inc. — New York

Abb. 1 a

D = ereter

Harndrang

SD = stärkster

Harndrang

nK = Miktion um

den Katheter

1. SCORE NUMBER 503

CYSTOMETRIC READINGS

MILLIMETERS OF MERCURY

DATE 28.4.72

TENTATIVE DIAGNOSIS
Borboale B.F.

FINAL DIAGNOSIS
Borboale B.F.

R.U. C

B.C. 200

INCREMENTS 2000 c.c.

CATHETER SIZE 8

American Cystoscope Makers Inc. - New York

NAME L. J. 303
HISTORY NUMBER 303

TENTATIVE DIAGNOSIS

FINAL DIAGNOSIS

R.U. 0
B.C. 100
INCREMENTS 2000 c.c.
CATHETER SIZE 8

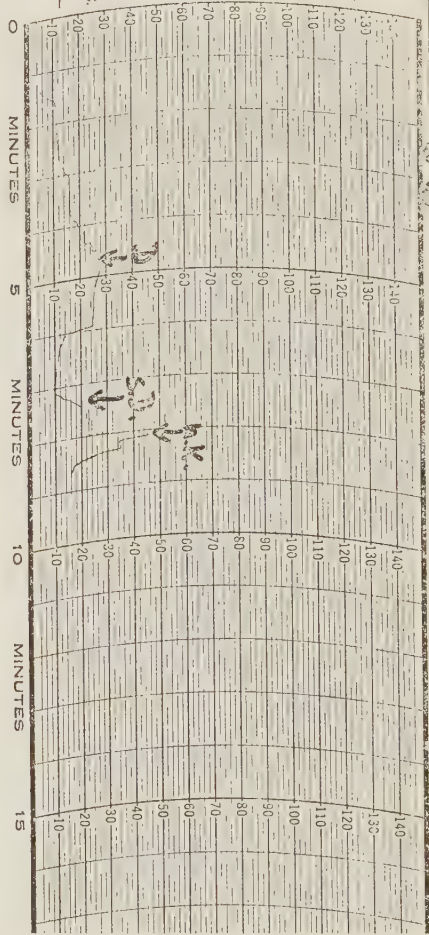


Abb. 1 b

D = erster

Harndrang

SD = stärkster

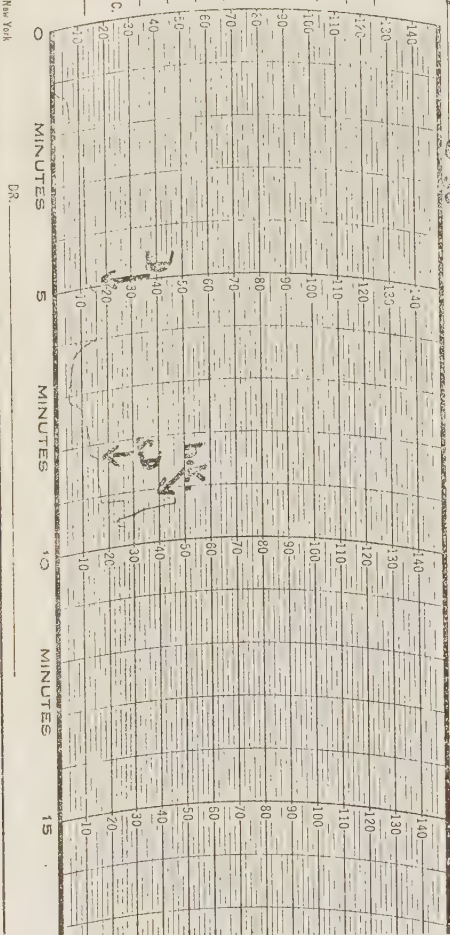
Harndrang

nK = Miktion um
den Katheter

CYSTOMETRIC READINGS

MILLIMETERS OF MERCURY

DATE 28.4.72



DATE 28.11.72

CYSTOMETRIC READINGS

TESTE
HISTORY NUMBER 240

TENTATIVE DIAGNOSIS

FINAL DIAGNOSIS

R.U. 0
B.C. 435
INCREMENTS 20 ml/h.c.
CATHETER SIZE 8

American Cystoscope Makers Inc. - New York

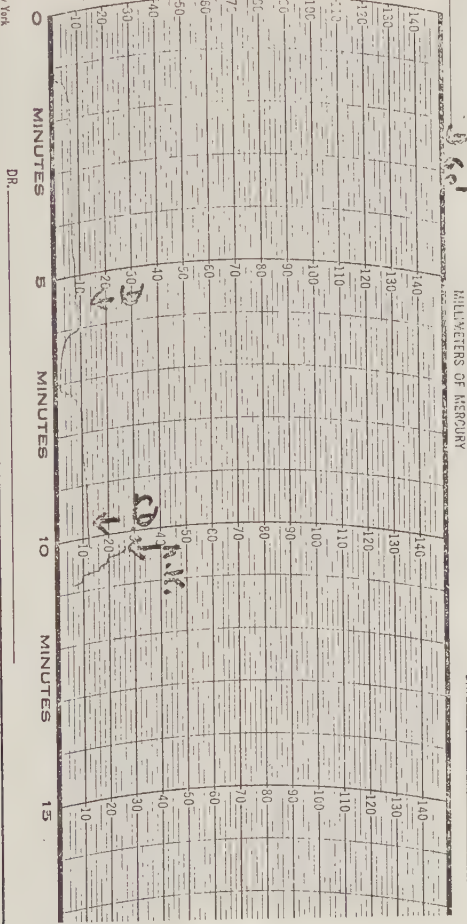


Abb. 1 c

D = erster

Harndrang

SD = stärkster

Harndrang

nk = Miktion um
den Katheter

TENTATIVE DIAGNOSIS

FINAL DIAGNOSIS

Record R.F.

R.U. 0

B.C. 135

INCORPORATIONS 2000000

CATHETER SIZE 2

Manufacturer: C. G. Moore Medical Inc. - New York

NAME J. C. A38

HISTORY NUMBER 521

TENTATIVE DIAGNOSIS

Record R.F.

FINAL DIAGNOSIS

Record R.F.

R.U. 0

B.C. 85

INCORPORATIONS 2000000

CATHETER SIZE 2

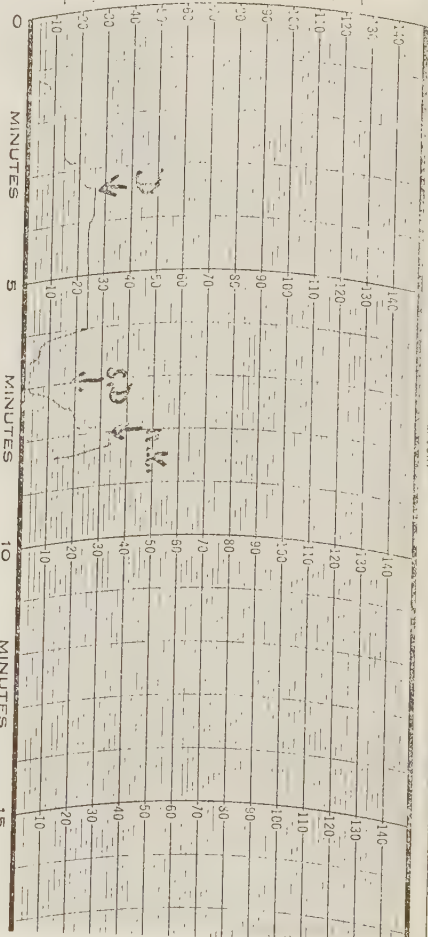


Abb. 2 a

D = erster

Harndrang

SD = stärkster

Harndrang

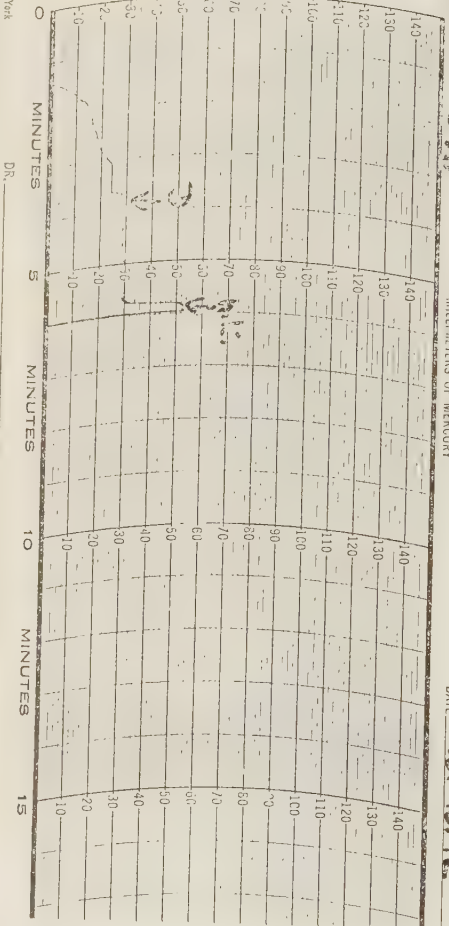
nk = Miktton um

den Katheter

CYSTOMETRIC READINGS

MILLIMETERS OF MERCURY

DATE 20. 10. 72



CYSTOMETRIC READINGS

MINUTES OF MERCURY

DATE 20.10.72

INITIAL DIAGNOSIS

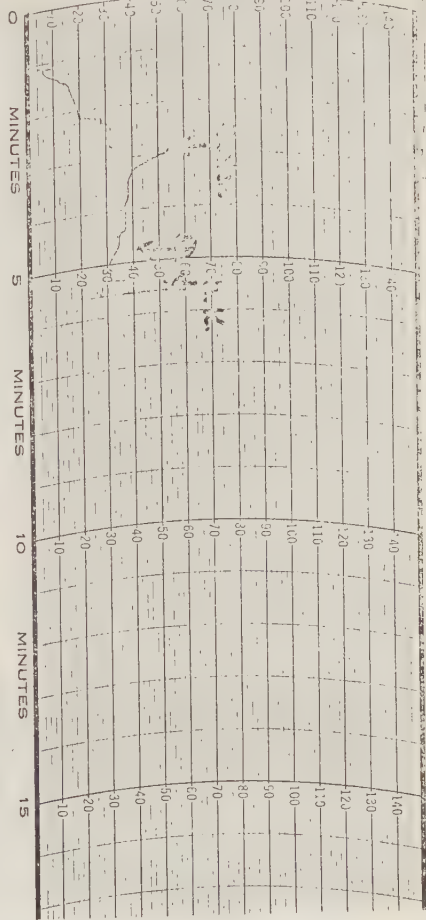
FINAL DIAGNOSIS

S.U. 3

B.C. 3

INCREMENTS 2.5 mm Hg

CATHETER SIZE 8



DR.

NAME J. G. 40

HISTORY NUMBER 100

CYSTOMETRIC READINGS

MILLIMETERS OF MERCURY

DATE 20.10.72

TENTATIVE DIAGNOSIS

FINAL DIAGNOSIS

R 2.5

B.C. 3

INCREMENTS 2.5 mm Hg

CATHETER SIZE 8

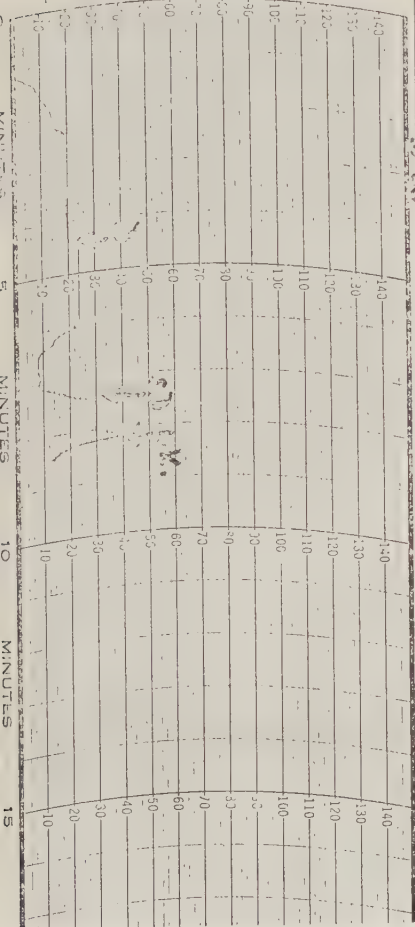


Abb. 2 b

D = erster

Harndrang

sd = stürkster

Harndrang

nK = Miktion um

den Katheter

ACCORD NUMBER 480

CYSTOMETER READINGS

UNIT: TENTHS OF MERCURY

DATE 18.11.72

TENTATIVE DIAGNOSIS
Neurog. Bl.-f.
Stenog.

FINAL DIAGNOSIS
Neurog. Bl.-f.
St.

R.U. 0

S.C. 170

INCREMENTS 20/min.c.c.

CATHETER SIZE 8

NAME Sch. P.
HISTORY NUMBER 484
American Cystometer Meters Inc. - New York

TENTATIVE DIAGNOSIS
HTC
Neurog. Bl.-f. St.

FINAL DIAGNOSIS
Neurog. Bl.-f. St.

R.U. 0

S.C. 170

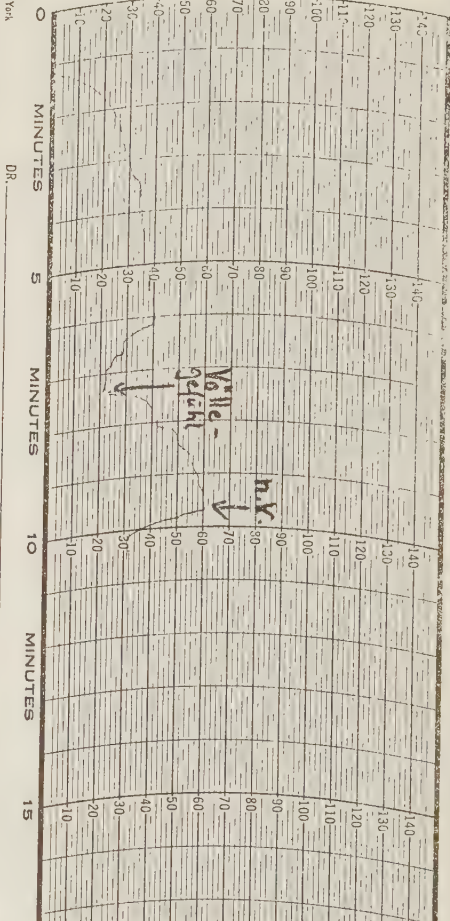
INCREMENTS 20/min.c.c.

CATHETER SIZE 8

CYSTOMETER READINGS

UNIT: TENTHS OF MERCURY

DATE 18.11.72



CYSTOMETER READINGS

UNIT: TENTHS OF MERCURY

DATE 18.11.72

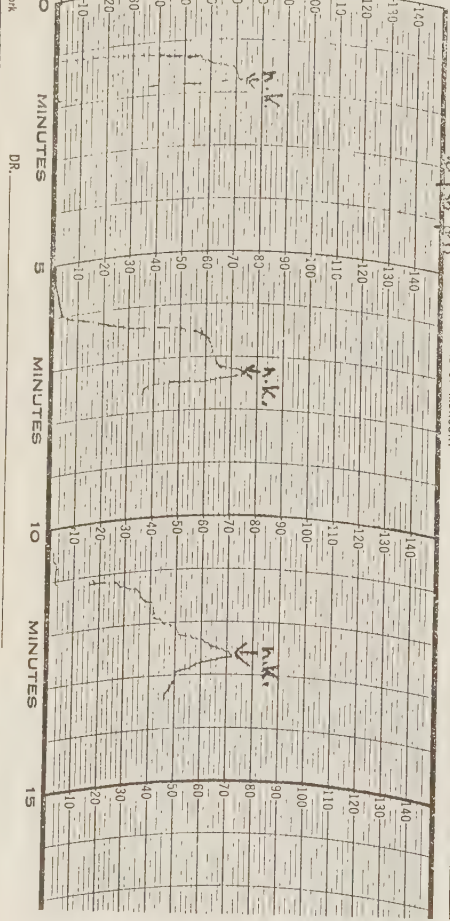


ABB 3

nK = Miktion um
den Katheter

Abb. 2 a und b

Gruppe II: Patientin J.C.; 65 Monate alt; Körperoberfläche $0,79 \text{ m}^2$; sie hatte bei gleicher Körperoberfläche wie die beschriebene Probandin der Gruppe I nur eine maximale Blasenkapazität von 125 ml bei einem Druck von 34 mmHg; der erste Harn-drang trat bei 55 ml auf.

Die Messung 10 Minuten nach subcutaner Injektion des Medikaments zeigte einen geringfügigen Druck-anstieg während der Füllungsperiode. Der maximale Binnendruck bei Miktion um den Katheter betrug 52 mmHg bei einem Volumen von 95 ml.

Auffallend bei der 30 Minuten-Messung war der Druck-anstieg bei einer Füllung von 38 ml, hervorgerufen durch einen Hustenstoß; er entsprach einer intra-abdominellen Druckerhöhung; die Kurve kehrte innerhalb einer Minute auf den Ausgangswert zurück. Die Miktion setzte jedoch früher als bei der vorange-gangenen Messung ein.

Die Werte der letzten Messung (60 Min.) lagen wieder in Höhe derjenigen der Messung ohne Medikament.

Abb. 3

Gruppe III: Patient S.A.; 67 Monate alt; Körperoberfläche $0,86 \text{ m}^2$; es kam bei der ersten Messung bei einer Kapazität von 110 ml zu einem Völlege-fühl im Mittel- und Unterbauchbereich. Mit zu-nehmender Füllung stieg der Druck kontinuierlich an, und bei 170 ml war die maximale Blasenkapazität bei einem Binnendruck von 60 mmHg erreicht; es kam zur Miktion um den Katheter.

Die Messung unter Medikation zeigte eine extreme Verringerung der Kapazität auf 18 ml, die gekoppelt war mit einer Erhöhung des maximalen Binnendrucks

der Harnblase während der Miktion auf 72 mmHg. Auch bei dem Patienten dieser Gruppe kam es mit Abklingen der Wirksamkeit des Medikaments zu einer allmählichen Zunahme der Kapazität und zur Binnen-druckverringern, die sich aber, im Gegensatz zu den Kindern der Gruppe I und II, nicht im gleichen Ausmaß den Ausgangswerten der Messung ohne Carbachol wieder angingen.

Die Messungen wurden, wie oben beschrieben, durchweg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt: die Werte des zweiten Tages dienten zur Kontrolle. Da sich eine gute Übereinstimmung der Werte vom ersten Tag mit denen des zweiten Tages ergab, wurden lediglich die Ergebnisse der Messungen des ersten Tages für die folgenden Darstellungen herangezogen.

2. Beschreibung aller Meßdaten und ihre Bewertung

In den Tabellen 1, 2 und 3 sind die Originaldaten der Messungen, die der statistischen Bearbeitung zugrunde gelegt wurden, für die drei verschiedenen Gruppen getrennt wiedergegeben; die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen wurden zur Verdeutlichung beigelegt.

Von jedem Patienten wurden 11 Daten erhoben; diese ergaben 11 Variable auf einer Lochkarte.

Die ersten drei Variablen wurden verwendet, um eventuell signifikante Unterschiede in bezug auf Alter (in Monaten angegeben) und Körperoberfläche (KO : in m^2), nach der sich die Dosierung von Doryl^R (ml) richtete, ausschließen zu können,

Tabelle 1 Normale Blasenfunktion Originaldaten; Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$;s)

Patient	Alter (Mon)	KO ₂ (ml)	Dorv ^(R) (ml)	Vol-max (ml)	Vol-max (ml) 10'	Vol-max (ml) 30'	Vol-max (ml) 60'	P-max (mmHg) 10'	P-max 30'	P-max 60'
N.G.	25	0,39	0,17	54	17	21	43	58	64	32
J.S.	27	0,48	0,22	145	90	120	140	44	64	54
S.I.	39	0,64	0,29	70	20	33	62	32	61	39
B.L.	48	0,73	0,33	225	90	120	200	57	70	40
L.B.	52	0,79	0,36	228	120	145	175	26	46	26
G.I.	57	0,75	0,34	175	92	130	170	47	52	42
T.A.	58	0,75	0,34	85	28	35	52	62	60	66
S.B.	68	0,80	0,36	100	40	70	85	54	64	58
K.S.	87	0,86	0,39	220	145	170	190	64	93	90
O.G.	99	0,86	0,39	379	190	290	380	52	48	46
$\bar{x}$	56,0	0,70	0,31	168,1	83,2	113,4	149,7	49,6	62,6	49,3
s	23,8	0,15	0,07	99,3	57,7	80,8	100,6	12,5	13,3	15,8

1
14
1

Tabelle 2 Kinder mit Enuresis Originaldaten; Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{X}$; S)

Patient	Alter (Mon)	KO ₂ (m)	Doryl ^(R) (ml)	Vol-max (ml)	Vol-max 10'	Vol-max 30'	Vol-max 60'	P-max (mmHg)	P-max 10'	P-max 30'	P-max 60'
K.M.	42	0,60	0,27	100	55	65	75	78	84	82	80
J.C.	65	0,79	0,36	125	95	90	122	34	52	52	38
J.T.	71	0,80	0,36	85	55	48	65	70	80	76	70
R.C.	85	0,92	0,42	250	150	155	165	62	76	74	68
H.A.	99	0,82	0,37	220	130	200	250	34	56	36	36
F.S.	101	0,94	0,42	300	175	170	190	37	50	46	36
S.D.	146	1,14	0,52	192	90	100	160	44	70	64	40
H.P.	152	1,21	0,55	345	125	150	140	54	64	60	60

$\bar{X}$	95,1	0,90	0,40	202,1	109,3	122,2	145,8	51,6	66,5	61,2	53,5
S	38,3	0,19	0,09	94,7	43,2	54,1	60,3	17,0	13,0	15,9	17,9

Tabelle 3 Kinder mit neurogen gestörter BlasenfunktionOriginaldaten; Mittelwerte und
Standardabweichungen ($\bar{X}$; S)

Patient	Alter (Mon)	KO ₂ (ml)	Doryl ^(R) (ml)	Vol-max (ml)	Vol-max 10'	Vol-max 30'	Vol-max (mmHg)	P-max 10'	P-max 30'	P-max 60'
C.G.	22	0,53	0,24	120	12	14	48	76	64	57
K.J.	25	0,49	0,22	98	14	24	49	70	72	72
S.A.	67	0,86	0,39	170	18	22	60	72	76	72
H.A.	71	0,65	0,30	150	8	10	37	48	40	40
G.J.	79	0,88	0,40	235	53	92	72	82	80	80
B.C.	144	0,91	0,41	270	48	58	25	36	28	30
K.A.	152	1,22	0,56	238	10	15	39	56	48	48
S.B.	184	1,45	0,67	65	10	12	42	65	47	52

$\bar{X}$	93,0	0,87	0,39	168,2	21,6	30,8	46,5	63,1	56,8	56,3
S	60,2	0,33	0,15	73,6	18,1	29,0	14,4	15,4	18,8	17,3

da die Anzahl der für diese Untersuchungen geeigneten Kinder relativ klein war und somit eine verhältnismäßig große Altersdifferenz resultierte.

Bei den insgesamt 52 Verabreichungen unterschiedlicher Stärke wurde nur in einem Fall, bei der Patientin K. A. der Gruppe III, 5 Min. nach Injektion ein verstärkter Schweißausbruch registriert. Diese leichte Nebenwirkung des Medikaments zeigte sich jedoch nur am ersten Tag dieser Bestimmung. In keinem weiteren Fall wurden andere Nebenreaktionen wie etwa Übelkeit, Erbrechen oder verstärkter Speichelfluß beobachtet.

Die Variablen 4 bis 7 entsprachen den maximalen Volumina bei Messung ohne Medikament (Variable 4) und 10, 30 und 60 Min. nach Injektion der errechneten Dosis Carbachol (Variable 5, 6 und 7). Die vierte Variable zeigt, daß das maximale Volumen, gemessen zum Zeitpunkt des stärksten Harn-drangs und des Beginns der Miktion um den Katheter, nicht immer in einem Verhältnis zum Alter oder der Körperoberfläche des Patienten steht.

In Tab. 1: Patienten mit normaler Blasenfunktion besteht bei den Kindern T.A. 58 Monate alt und S.B. 68 Monate alt eine verhältnismäßig kleine maximale Blasenkapazität. Beide waren vegetativ labile Kinder.

In Gruppe III (Tab. 3) resultieren entsprechend der Restfunktion des Musculus detrusor vesicae Schwankungen im Verhältnis der Körperoberfläche zur Blasenkapazität.

Die fünfte Variable betrifft das Blasenvolumen 10 Min. nach Gabe von Carbachol.

Ein Vergleich der drei Gruppen ergibt, daß bei den neurogenen Blasenentleerungsstörungen die Kapazität die weitaus größte relative Abnahme unter Carbachol erfährt.

Bei den Messungen 30 und 60 Min. nach Injektion läßt sich in allen Fällen der Gruppen I und III ein Anstieg der Blasenkapazität gegenüber der 10 Min.-Messung feststellen.

In der Gruppe II (Enuresis) war in drei Fällen eine maximale Reduktion des Volumens erst nach 30 Min. zu verzeichnen. Abgesehen von diesen drei Patienten nahm also die maximale Kapazität nach der 30. Minute p. i. in allen Gruppen zu, um dann bei der 60 - Minuten - Messung in den Gruppen I und II fast wieder den Ausgangswert der Messung ohne Carbachol zu erreichen.

Im Gegensatz hierzu fällt die außerordentlich geringe Volumenzunahme bei Gruppe III in den beiden letzten Messungen (30 und 60 Min. p. i.) auf,

Die Variablen 8 bis 11 beinhalten die maximalen Blasenbinnendrucke bei Beginn der Miktion neben dem Katheter.

Der Vergleich der Daten aus Tab. 1, 2 und 3 zeigt, daß die Werte des maximalen Binnendrucks aus der ersten Messung in allen Gruppen erheblich streut. (Gruppe I: 26 bis 64 mmHg; Gruppe II: 34 bis 78 mmHg; Gruppe III: 25 bis 72 mmHg). Bei allen Patienten kam es unter Carbachol zu einem Druckanstieg: in Gruppe I Anstieg um 4 bis 29 mmHg; Gruppe II: um 6 bis 26 mmHg; Gruppe III: um 10 bis 28 mmHg.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Injektion nahm der Zuwachs des Blasendrucks wieder ab, so daß die Ausgangswerte bei der 60 - Minuten-Messung

wieder erreicht waren; bei einigen Patienten wurden diese Ausgangswerte sogar unterschritten.

3. Beschreibung der Mittelwerte und Standardabweichungen

Im Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz wurde zunächst von den 11 Variablen jeder Gruppe der jeweilige Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt (Tab. 4).

Zur Verdeutlichung des Verhaltens der maximalen Volumina aus den vier Messungen sollen die Abb. 4, 5 und 6 dienen.

Abb. 4 zeigt, daß in der Gruppe der Normalpersonen der Mittelwert unter Medikation von 168 ml auf 83 ml absank, um dann wieder langsam anzusteigen bis 149 ml nach 60 Min.

Ähnliche Feststellungen sind für die Gruppe der Kinder mit Enuresis (Abb. 5) zu treffen, bei denen der Blasenkapazitätsmittelwert von 202 auf 109 ml abfällt und der Wert der letzten Messung 145 ml beträgt.

Ganz anders verhalten sich die Mittelwerte der Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung (Abb. 6): hier nimmt der Wert von 168 ml bis 21 ml sehr stark ab und erreicht innerhalb der folgenden 40 Min. nur etwa ein Drittel des Ausgangsvolumens (52 ml).

In Abb. 7 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der maximalen Blasenvolumina in den

Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichungen: $\bar{X}$ und S der 11 Variablen der Gruppen I, II und III

Variable	Gruppe I n = 10	Gruppe II n = 8	Gruppe III n = 8	
1 : Alter in Monaten	56,0 23,8	95,1 38,3	93,0 60,2	$\bar{X}$ S
2 : Körper- oberfläche in m ²	0,70 0,15	0,90 0,19	0,87 0,33	$\bar{X}$ S
3 : Doryl ^(R) in ml	0,31 0,07	0,40 0,09	0,39 0,15	$\bar{X}$ S
4 : Maximales Volumen in ml	168,1 99,3	202,1 94,7	168,2 73,6	$\bar{X}$ S
5 : Max.Vol. nach 10 Minuten	83,2 57,7	109,3 43,2	21,6 18,1	$\bar{X}$ S
6 : Max.Vol nach 30 Minuten	113,4 80,8	122,2 54,1	30,8 29,0	$\bar{X}$ S
7 : Max.Vol. nach 60 Minuten	149,7 100,6	145,8 60,3	52,7 34,8	$\bar{X}$ S
8 : Maximaler Druck in mmHg	49,6 12,5	51,6 17,0	46,5 14,4	$\bar{X}$ S
9 : Max.Druck nach 10 Minuten	62,2 13,3	66,5 13,0	63,1 15,4	$\bar{X}$ S
10: Max.Druck nach 30 Minuten	59,3 15,8	61,2 15,9	56,8 18,8	$\bar{X}$ S
11: Max.Druck nach 60 Minuten	49,3 18,6	53,5 17,9	56,3 17,3	$\bar{X}$ S

jeweiligen Meßzeitpunkten unter Medikation aus den drei Gruppen einander gegenübergestellt. Aus dieser Abbildung geht hervor, daß Gruppe I und II nach 10, 30 und 60 Min. annähernd gleiche Volumina aufweisen. Der Mittelwert der Kapazität der Patienten mit neurogen gestörter Blasenfunktion liegt deutlich unter dem der Vergleichsgruppen.

Für die Mittelwerte und Standardabweichungen der maximalen Binnendrucke wurde dieselbe Form der graphischen Darstellung gewählt.

Die Binnendrucksmittelwerte der Normalpersonen vor und nach Medikation sind in Abb. 8 aufgezeigt. Der Druck nimmt im Durchschnitt 10 Min. nach Gabe von Doryl^R von 49 auf 62 mmHg zu, fällt bei der 30 - Minuten - Messung auf 59 mmHg ab und erreicht nach einer Stunde wieder den Ausgangswert von 49 mmHg. Die Werte der Kinder mit Enuresis (Abb. 9) steigen zwischen der 1. und der 2. Messung (10. Min.) von 51 auf 66 mmHg an und fallen dann wieder auf 61 bzw. 53 mmHg bei den letzten beiden Messungen ab.

Abb. 10 stellt die Mittelwerte der maximalen Binnendrucke bei den Kindern mit neurogen gestörter Blasenfunktion dar. Auch hier erhöht sich der Druck unter Medikation von 46 auf 63 mmHg, fällt jedoch, im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen, während der folgenden Messungen in weit geringerem Maße ab: die Werte der 30- und 60-Minuten-Messung sind annähernd gleich (56,8 und 56,3 mmHg).

Die Abb. 11 zeigt abschließend noch einmal einen Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen für die maximalen Binnendrucke unter Einfluß des Parasympathicomimeticums Doryl^R in den drei Gruppen. Hier kommt deutlich zum Ausdruck, daß die erhöhten Werte der Gruppe mit neurogener Blasenfunktions-

VOL

ml

Abb. 4 Gruppe I = normale Blasenfunktion

Mittelwerte und Standardabweichungen
($\bar{x}$; s)

vor und nach Gabe von Carbachol

200

100

s

 $\bar{x}$

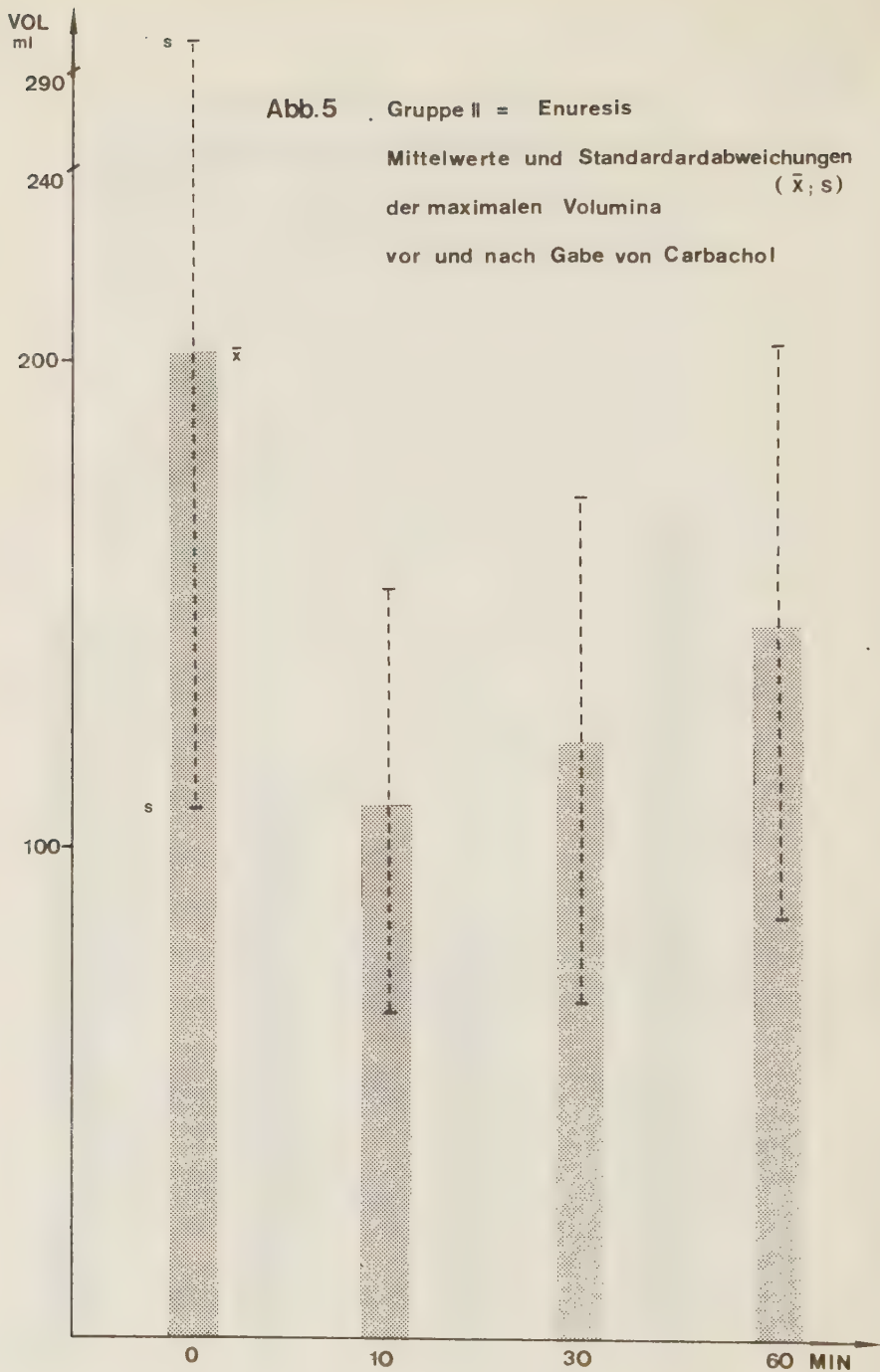
0

10

30

60 MIN





VOL
ml

Abb.6 Gruppe III = neurogen gestörte Blasenfunktion
Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$; s)
der maximalen Volumina
vor und nach Gabe von Carbachol

200

100

s

$\bar{x}$

0

10

30

60

T

VOL
ml

Abb.7

Mittelwerte der maximalen Volumina

10, 30 und 60 Minuten nach Gabe von Carbachol



normale Blasenfunktion



Enuresis



neurogen gestörte Blasenfunktion

150

50

10

30

60

MIN

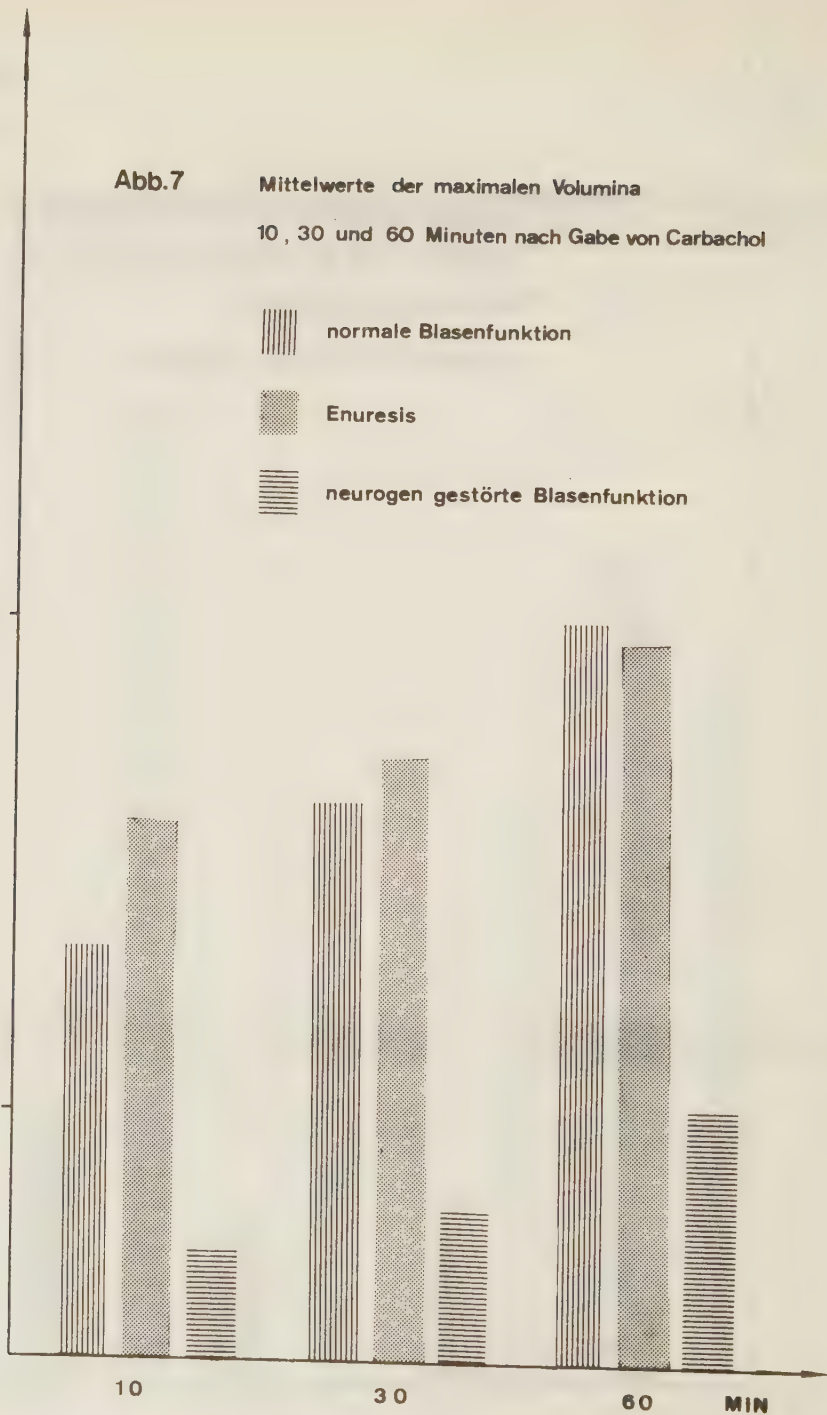


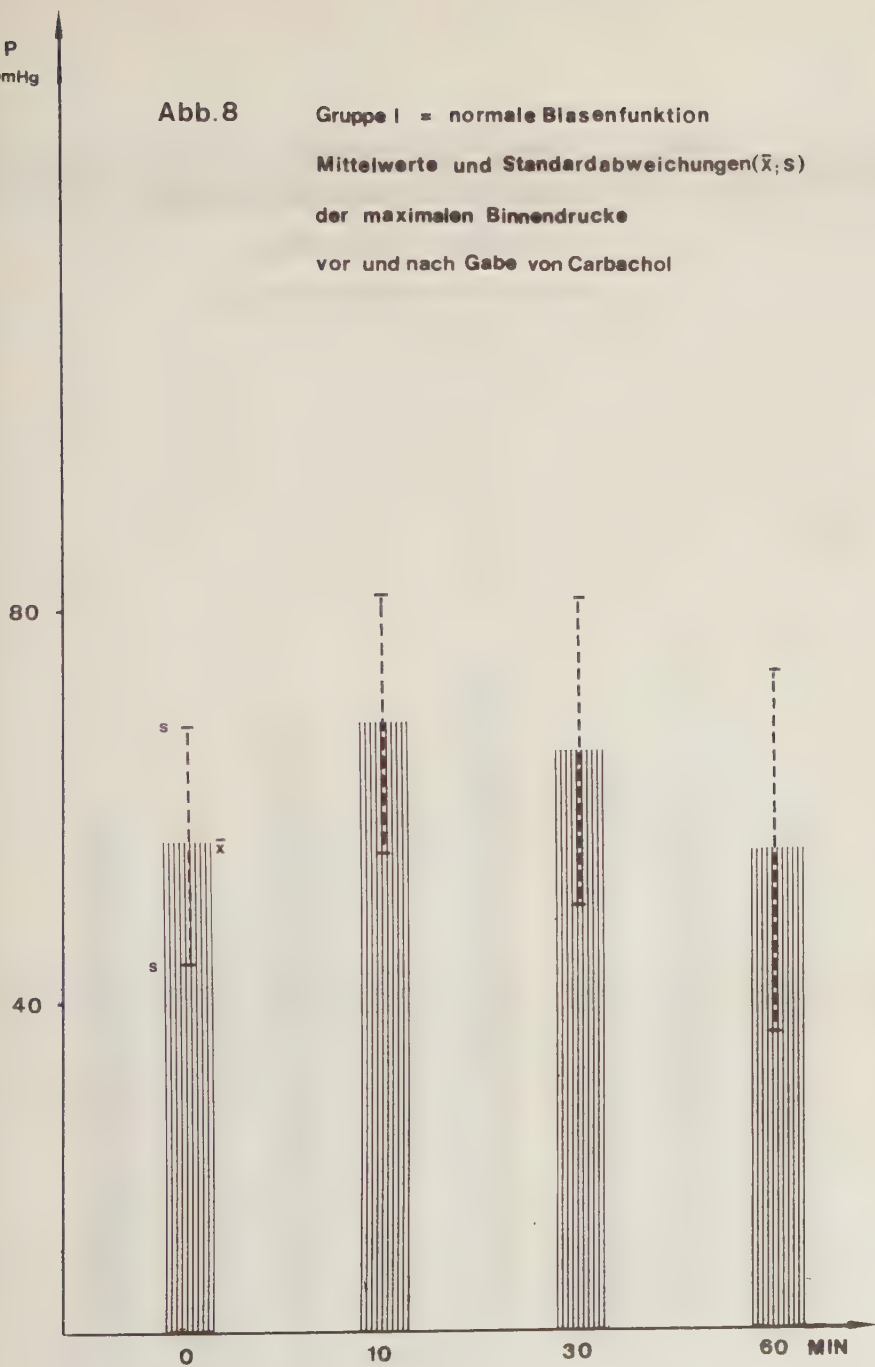
Abb. 8

Gruppe I = normale Blasenfunktion

Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$; s)

der maximalen Binnendrucke

vor und nach Gabe von Carbachol



P
mmHg

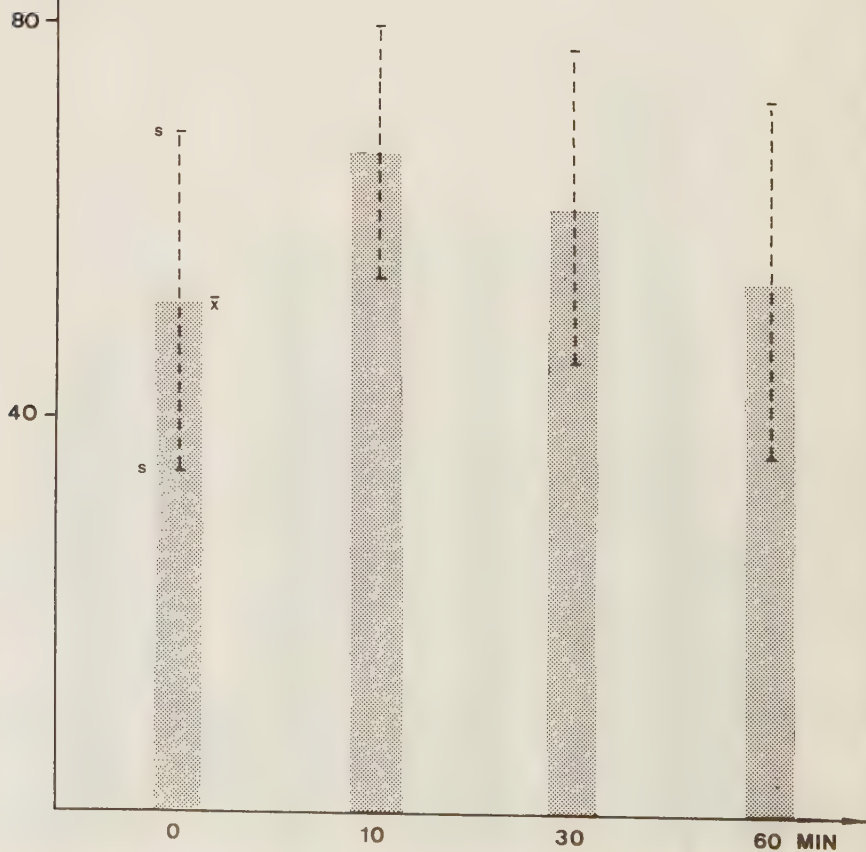
Abb.9

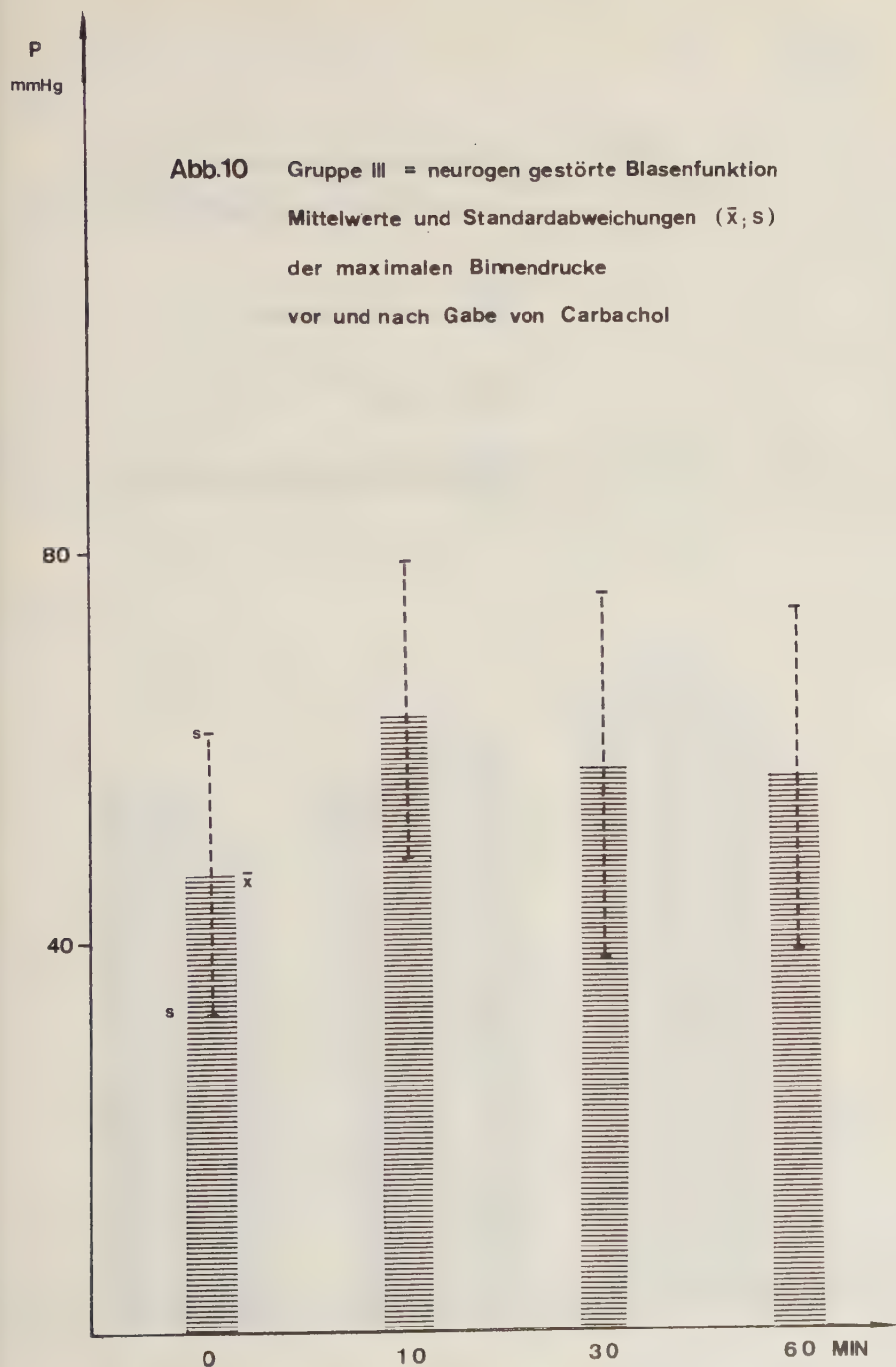
Gruppe II ■ Enuresis

Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$; s)

der maximalen Binnendrucke

vor und nach Gabe von Carbachol





P
mmHg

Abb.11

Mittelwerte der maximalen Binnendrucke

10, 30 und 60 Minuten nach Gabe von Carbachol



normale Blasenfunktion



Enuresis



neurogen gestörte Blasenfunktion

60

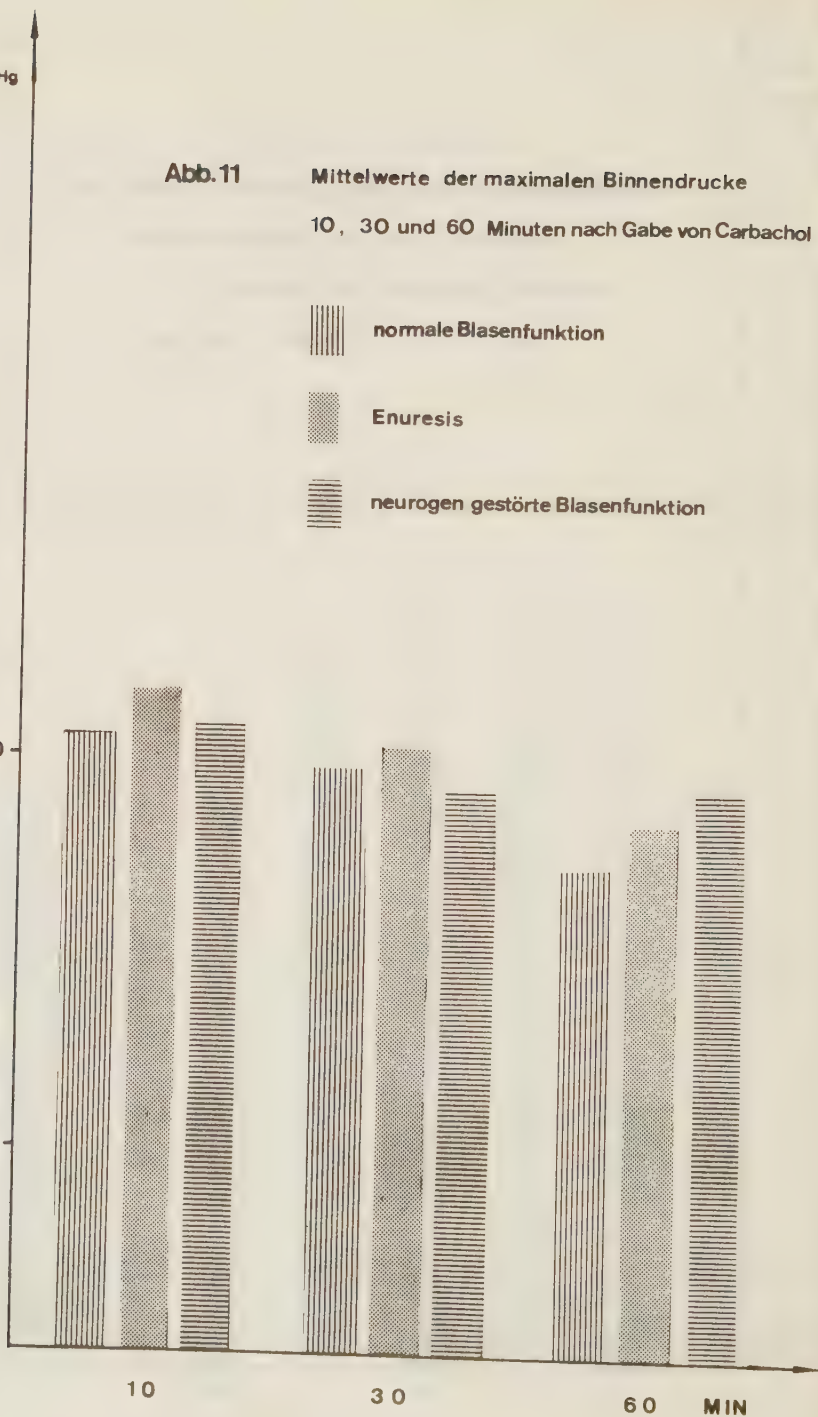
20

10

30

60

MIN



störung über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben als die der Gruppen mit Enuresis oder normaler Blasenfunktion.

4. Statistische Auswertung

Die oben dargestellten Mittelwertsunterschiede zu den einzelnen gemessenen Variablen bei den drei Gruppen wurden mit Hilfe einer einfachen Varianzanalyse und eines anschließenden Scheffé-Tests geprüft.

Bezüglich rechnerischer Einzelheiten sei auf die statistische Literatur verwiesen (z.B.: Neugraphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen von S. Koller (33)).

Für die Varianzanalysen, bei denen der F-Wert einen Hinweis auf statistisch signifikante oder auffällige Mittelwertsunterschiede gibt, sind die Ergebnisse der entsprechenden Scheffé-Tests in Tab. 5 bis 7 wiedergegeben.

Das Volumenmaximum 10 Min. nach Gabe von Carbachol war bei den Patienten mit neurogen gestörter Blasenfunktion gegenüber den Normalpersonen auffällig verringert ($P < 0,05$), gegenüber den Kindern mit Enuresis signifikant erniedrigt ($P < 0,01$) (Tab. 5).

Tab. 6 zeigt den Scheffé-Test für die maximalen Kapazitäten bei der 30. - Minuten - Messung.

Hier besteht sowohl für die Normalgruppe als auch für die Patienten mit Enuresis ein auffälliger Unterschied zu der Gruppe mit neurogener Blasen-funktionsstörung ($P < 0,05$).

Bei der Messung 60 Min. nach Gabe von Carbachol (Tab. 7) sind die maximalen Blasen volumina der Gruppe III nur noch gegenüber der Normal - Gruppe auffällig erniedrigt ($P < 0,05$).

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gelten nicht exakt, da die einzelnen Messungen nicht voneinander unabhängig sind. Dies ist jedoch für die Beurteilung insgesamt unerheblich, da alle Einzelergebnisse dieselbe Tendenz zeigen.

Tabelle 5 SCHEFFÉ - Test

5. Variable: Volumen-Maximum 10' nach Injektion
von Doryl[®]

Gruppe		$\bar{X}$	Mittelwertsdifferenzen	
			I	II
I	Normale Blasen- funktion	83,2	-	-
II	Kinder mit Enuresis	109,3	-26,1	-
III	Neurogen gestörte Blasen- funktion	21,6	61,5 ^X	87,7 ^{XX}

X $P < 0,05$

XX $P < 0,01$

Tabelle 6

SCHEFFÉ - Test

6. Variable: Volumen-Maximum 30' nach Injektion
von Doryl^(R)

Gruppe	$\bar{X}$	Mittelwertsdifferenzen	
		I	II
I Normale Blasen- funktion	113,4	-	-
II Kinder mit Enuresis	122,2	-8,8	-
III Neurogen gestörte Blasen- funktion	30,8	82,5 X	91,3 X

X $P < 0,05$

Tabelle 7 SCHEFFÉ - Test

7. Variable: Volumen-Maximum 60' nach Injektion
von Doryl^(R)

Gruppe	$\bar{X}$	Mittelwertsdifferenzen	
		I	II
I Normale Blasen- funktion	149,7	-	-
II Kinder mit Enuresis	145,8	3,8	-
III Neurogen gestörte Blasen- funktion	52,7	96,9 ^X	93,1

X $P < 0,05$

IV. DISKUSSION

Der Vergleich der Wirkung von Carbachol auf die maximale Kapazität und den synchron gemessenen Binnendruck der Harnblase bei Patienten mit normaler und neurogen gestörter Blasenfunktion sowie bei Kindern mit Enuresis zeigt, daß sich bei Kindern mit neurogener Blasenfunktionsstörung die weitaus stärksten diesbezüglichen Reaktionen ergeben.

Ohnesorge (43) fand beim Meerschweinchen nach Gabe von Doryl^(R) eine Verminderung der Blasenkapazität und einen vorverlegten Miktionsreflex. Für diesen Reflex, der über den Parasympathicus gebahnt wird, ist danach nicht der steigende Innendruck, sondern der Füllungsgrad, d. h. die Dehnung der Blasenwand verantwortlich. Anfangs- und Enddrucke (letztere entsprechen den hier gemessenen Drucken bei Beginn der Miktion) wurden unter Carbachol erhöht. Auch Grasset (24) berichtet über eine Zunahme des intravesikalen Druckes und eine Abnahme der Blasenkapazität unter Carbachol, das ihm als das stärkste Parasympathicomimeticum hinsichtlich der Blasenwirkung erschien; zudem stellte er einen verfrüht auftretenden Harndrang und eine Erhöhung des Miktionsdruckes fest.

Bei den hier vorgenommenen Messungen lag die Zunahme des maximalen Binnendrucks bei Miktion um den Katheter in der Normalgruppe (Kontrollmessung: 26 bis 64 mmHg) 10 Min. nach Medikation zwischen 4 und 29 mmHg (Anstieg auf Werte von 46 bis 93 mmHg). Bei der 60-Minuten-Messung waren die Ausgangswerte wieder erreicht oder unterschritten. Francis (17) untersuchte bei drei erwachsenen Pa-

tienten mit normaler Blasenfunktion die Wirkung von Carbachol. Es wurde eine Kontrollmessung (Werte zwischen 24 und 26 mmHg bei einem Volumen um 400 ml) und nach Injektion von 0,00025 g Doryl^R jeweils eine Messung nach 30, 60 und 90 Minuten durchgeführt. Auch dieser Autor fand bei allen Patienten eine Kapazitätsminderung und eine Druckerhöhung (37 bis 46 mmHg bei einem Volumen von 250 - 300 ml).

Diese Veränderungen traten bei fünf Patienten mit neurogen gestörter Blasenfunktion in sehr viel stärkerem Maße auf: die Binnendrucke bei den Kontrollmessungen lagen bei einer Kapazität von 150 - 800 ml um 22 bis 52 mmHg und stiegen nach Gabe von Doryl^R auf 24 bis 66 mmHg an. Die Werte unserer Gruppe III veränderten sich folgendermaßen: Volumenverringernng von 65 - 270 ml auf 8 - 53 ml; Drucksteigerung von 25 - 72 mmHg auf 36 - 82 mmHg. (Im Gegensatz zu unseren Meßergebnissen bei Kindern, denen eine nach Körperoberfläche berechnete Menge Carbachol injiziert wurde, hatte Francis bei allen Personen dieselbe Dosis verabreicht.) Francis fand erst bei der 60-Minuten-Messung eine maximale Ansprechbarkeit auf Doryl^R; der Grad der Wirkungsintensität von Carbachol in den übrigen Zeitpunkten wird nicht weiter erläutert; daher kann kein exakter Vergleich zu den eigenen Meßwerten gezogen werden.

Lapides (37) führte beim "Urecholin-Supersensitivity-Test" bei einer Dosierung von 0,0025 g pro 75 kg Körpergewicht Messungen nach 20 und 30 Minuten durch und erhielt in diesem Zeitraum eine maximale Ansprechbarkeit in bezug auf Kapazitätsminderung und Druckerhöhung (bei Zufuhr der

ersten 50 ml Flüssigkeit). Dieses Verhalten zeigte sich sowohl bei Normalpersonen (der intravesikale Druck blieb unter 15 cm Wassersäule) als auch bei allen Formen neurogen gestörter Blasenfunktion (höhere Druckwerte : 40 - 60 cm Wassersäule). Auf Grund der Messungen unter parasympathicomimetischer Medikation unterschied Lapidès fünf Formen der neurogenen Blasenfunktionsstörung. Er vermutete, daß Tonuseigenschaften und Kapazität abhängig seien von inneren Eigenschaften des glatten Muskels und nicht vom Zentralnervensystem (35).

Auch Glahn (22,23) ging bei der Anwendung seines "Denervationstests" davon aus, daß nichtinnervierte Muskelzellen des Musculus detrusor vesicae sensibler auf cholinergische Substanzen (z. B. Carbachol) reagieren. Nach subcutaner Injektion von 0,00025 g Doryl[®] wurde in seinen Messungen der Druck kontinuierlich während der Zufuhr von 100 ml Kochsalzlösung gemessen. Er unterschied unter Berücksichtigung des Druckanstieges nach Medikation zwei Haupttypen der neurogen gestörten Blasenfunktion, nämlich die autonome und die Reflexblase (Einteilung auch bei Serralach (56) und Zapp (66); der Test sei jedoch nur ein semi-quantitativer, und ein normales Resultat (Druckanstieg weniger als 15 cm Wassersäule) schließe eine neurogene Blasenfunktionsstörung nicht aus.

Allert und Mitarb. (2, 3) berichten gleichfalls, daß bei neuropathischer Blase ohne Medikation normotone Kurvenverläufe vorkommen können, und Kuffer (34) bestätigte Unklarheiten bei rein deskriptiver manometrischer Beobachtungen von Patienten mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen.

Nach Stockamp und Hohenfellner (60) bestehen bei Kindern mit Meningomyelocele (hier in Gruppe III 7 von 8 Patienten) oft schwer klassifizierbare Übergangsformen mit spastischen und paretischen Detrosoranteilen.

Auch Pompino und Mitarb. (48) fanden am häufigsten ein Nebeneinander von kontraktionsfähigen und paretischen Abschnitten des M.detrusor vesicae.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde wegen der geringen Fallzahl und der eben erwähnten Gründe keine weitere Unterteilung der Gruppe III vorgenommen. Die zu kleine Patientenzahl machte auch einen Vergleich hinsichtlich des Geschlechts unnötig, zumal sich diesbezüglich keine Unterschiede im Miktionsdruck ergeben (32).

Gerade bei der Cystometrie an Kindern müssen mannigfache Fehlerquellen in Betracht gezogen werden. Abgesehen von den teilweise schon oben erwähnten Einflüssen vonseiten der zu instillierenden Flüssigkeit (die Temperatur sollte konstant, die Zusammensetzung der des Urins ähnlich sein), von der Irritation durch den Katheter, vom Umfang der Urinproduktion und von der Wirkung von Doryl[®] auf den Magen-Darm-Trakt (8,10,55), sind Unruhe und Ängstlichkeit der Kinder, eventuelles Weinen und willkürliche oder unwillkürliche Betätigung der Bauchpresse zu beachten.

O'Donnel und O'Connor (42) meinen zwar, daß der intraabdominelle Druck in dieser Altersgruppe (unter 7 Jahren) keinen nennenswerten Einfluß auf den Gesamtkurvenverlauf habe; in den vorliegenden Messungen wurden jedoch Druckerhöhungen bei Husten und willkürlichem Pressen beobachtet, die sich nach Beruhigung des Kindes wieder ausglich; verfrüht ausgelöste Miktionen waren dennoch nicht sicher auszuschießen.

Nur die genaue Beobachtung der Kinder unter Verwendung eines exakten Protokolls gestattete es, diese störenden Momente zu berücksichtigen. Für die Beurteilung der Wirkung von Carbachol und besonders im Hinblick auf die statistische Auswertung wurde, um die Verfälschung des Resultats möglichst gering zu halten, nur der maximale Druckwert zum Zeitpunkt der Miktion um den Katheter und das dabei bestehende maximale Volumen der Harnblase verwertet.

Die Kinder mit Enuresis gehörten einer älteren Altersstufe an als die Kinder mit normaler Blasenfunktion, da die Diagnose Enuresis erst jenseits des vierten Lebensjahrs zu stellen ist, wie u. a. Diesing (15) fordert. Von ihm wird ätiologisch der Schwerpunkt auf die Reifungsverzögerung und auf psychische Einflüsse gelegt; dieser Auffassung schließen sich Hohenfellner und Mitarb. (30), Schröder (54) und Zapp (66) an.

Vergleiche der Einzelwerte der Gruppe I und II in bezug auf Körperoberfläche und Volumenmaximum zeigen, daß die Volumina der Gruppe mit Enuresis kleiner sind als die der Normalgruppe.

Da keine ausreichende Altersübereinstimmung besteht (aus dem oben erwähnten Grund und wegen der geringen Zahl der für diese Untersuchungen zur Verfügung stehenden Kinder), muß aus den vorhandenen Werten und Angaben über normale Blasenkapazitätswerte bei Pompeius (46) und Starfield (58)

(5 - 6 Jahre: 225 - 250 ml; 7 - 8 Jahre: 275 - 300 ml; 10 Jahre: 350 - 375 ml) geschlossen werden, daß die Kinder mit Enuresis ein im Verhältnis zu Vergleichskindern kleineres maximales Blasenvolumen besitzen.

Diese Tatsache entspräche auch den Untersuchungsergebnissen von Hägglund und Parkkulainen (27, 28),

Linderholm (39) und Starfield und Mellits (58, 59). Pompeius (47) fand jedoch neben kleinen auch normale Blasenvolumina bei Untersuchungen an 63 Kindern mit primärer und sekundärer Enuresis diurna et nocturna.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung lassen erkennen, daß die Mittelwerte der Volumina zwischen den Gruppen II und III (Kinder mit Enuresis und solche mit neurogen gestörter Blasenfunktion) 10 Min. nach Verabreichung von Carbachol einen signifikanten Unterschied, bei der 30-Minuten-Messung einen auffälligen Unterschied und nach 60 Minuten keine statistische Auffälligkeit zeigen.

Die Gruppe III (neuropathische Blase) verhält sich jedoch zur Gruppe I (normale Blasenfunktion) bei allen drei Messungen nach Gabe des Parasympathicomimeticums statistisch auffällig unterschiedlich. Die Ansprechbarkeit der Harnblase auf Doryl^R ist in der Gruppe II (Enuresis) nach den ersten 10 Min. geringer als in der Normalgruppe und hält in den folgenden Messungen, im Vergleich zum Normalkollektiv, länger an.

Dies läßt vermuten, daß der Einfluß von Carbachol auf das maximale Volumen und den maximalen Binnen- druck der Harnblase bei Kindern mit Enuresis später einsetzt und über längere Zeit wirksam ist als bei Kindern mit normaler Blasenfunktion. Enuretiker reagieren somit qualitativ ähnlich, quantitativ allerdings weniger deutlich als Kinder mit neurogen gestörter Blasenfunktion.

Die willkürliche Blasenentleerung wird normalerweise nur langsam erworben. Das Kind muß die Miktion soweit unter Kontrolle bekommen, daß der an sich automatisch

(reflektorisch) ausgeübte Vorgang der Blasenentleerung ohne willensbetonte Auslösung nicht mehr zustande kommt. Das bedeutet, daß das Kind die zerebrale unwillkürliche Kontrolle über die infantile unwillkürliche Blase erlernen muß.

Der Entleerungsmechanismus ist an die Intaktheit des Reflexbogens, insbesondere des Sakralmarks gebunden. Das Besondere bei der Blase als glattmuskulärem Organ ist die Tatsache, daß der Entleerungsmechanismus der willkürlichen Kontrolle unterliegt.

Der Einfluß der kortikalen Miktionszentren liegt wahrscheinlich in einer tonischen Hemmung des Entleerungsreflexes. Das Instandsetzen der Miktions geschieht durch das "Gehenlassen", also durch den Wegfall der kortikalen Hemmung (46).

Bei chronischen Läsionen des Rückenmarks, wie sie u.a. bei Meningomyelocelen bestehen, ist der Reflex fazilitiert, da die absteigenden hemmenden Einflüsse fehlen (31). Bei Enuretikern soll eine Reifungsverzögerung in der Entwicklung der willensbetonten Auslösung der Blasenentleerung und somit in der Ausbildung der kortikalen Hemmung bestehen.

Diese Tatsachen weisen auf vergleichbare organische Verhältnisse bezüglich der Blasenentleerungsstörung der Enuretiker und der Patienten mit neuropathischer Blase hin und können zugleich eine Erklärung für das qualitativ ähnliche Verhalten dieser beiden Patientengruppen auf Carbachol sein.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die hier beschriebenen Untersuchungen hatten das Ziel, den parasympathicomimetischen Einfluß von Carbachol (Doryl[®]) auf die Funktion der Harnblase von Kindern mit normaler und neurogen gestörter Blasenfunktion sowie mit Enuresis in qualitativer und quantitativer Hinsicht vergleichend aufzuzeigen. Es sollte insbesondere festgestellt werden, ob der vesicotrope Effekt von Carbachol bei Enuresis dem bei normaler Blasentätigkeit entspricht, oder aber Charakteristika wie bei neuropathischer Blase aufweist bzw. diesbezüglich einen "Zwischenstatus" einnimmt.

In allen Fällen kam es unter Carbachol zu einer Kapazitätsverminderung und zu einer Zunahme des maximalen Binnendrucks; diese Veränderungen waren in den 3 Messungen unter Doryl[®] (nach 10, 30 und 60 Minuten) in der Gruppe der Kinder mit neurogen gestörter Blasenfunktion ausgeprägter als in den beiden anderen Kollektiven. Zwar reagierten 10 Min. nach Carbachol-Applikation Normalpersonen und Kinder mit Enuresis statistisch signifikant ($p < 0,01$) bzw. auffällig unterschiedlich ($p < 0,05$) gegenüber Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung, doch bestand in den beiden späteren Messungen nur noch für gesunde Kinder ein statistisch auffälliger Unterschied ($p < 0,05$) gegenüber den Probanden mit neuropathischer Blase, wogegen bei Enuretikern lediglich in der 30. Minute eine statistische Auffälligkeit ($p < 0,05$) und in der 60. Minute statistisch identisches Verhalten im Vergleich mit Patienten mit neurogen gestörter Blasenfunktion nachzuweisen war.

Die qualitativ ähnliche Reaktion dieser beiden Gruppen auf Carbachol läßt sich durch die Reifungsverzögerung in der Ausbildung bzw. das Fehlen der kortikalen Hemmung des Entleerungsreflexes erklären.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abel, J.L., P.Mani:
Uropharmacology
in: Urology 3
hrsg. von Campbell, M.F., J.H. Harrison
Philadelphia 1970, 2763 - 2803
2. Allert, M.L., M. Bressel, J. Sökeland:
Diagnostic Daten der neurogenen
Blasen-Entleerungsstörungen.
Acta urol.belg. 35 (1967), 582 - 590
3. Allert, M.L.:
Diagnose und Klinik neurogener Blasen-
störungen nichttraumatischer Ätiologie.
Ann.univ.sarav. (Med.) 16 (1969), 86 - 140
4. Bauer, K.:
Über blasentonisierende Mittel.
Med. Welt 23 (1950), 819 - 822
5. Bauer, K.:
Der Tonus der Harnblase; Möglichkeiten seiner
medikamentösen Beeinflussung. (Zugleich Bei-
trag zur Technik der Blasendruckmessung)
Z.urol. 44 (1951), 752 - 776
6. Bauer, K.M.:
Die Klinik der dystonen Harnblase.
Urologe A 2 (1963), 96 - 105
7. Beck, R.P., E. A. Thomas, G. B. Maughan:
The detrusor muscle and urinary incontinence.
Amer.J.obstet.gynec. 94 (1966), 483 - 489

8. Blum, K.:
Doryl^(R) in der Bauchchirurgie.
Zbl.Chir. 50 (1936), 2965 - 2967
9. Bors, E., A.E. Comarr:
Neurological urology
Basel 1971
10. Bosse, U.:
Die Wirkung des Carbaminoylcholinchlorids
"Doryl" Merck auf Kreislauf- und Magen-
Darmsystem.
Klin.Wschr. 40 (1936), 1445 - 1449
11. Bressel, M., M.L. Allert, J. Sökeland:
Zur Diagnostik neurogener Blasenentleerungs-
störungen.
in: Neurogene Blasenstörungen
hrsg. von Ml. Allert, M. Bressel, J. Sökeland
Stuttgart 1969, 34 - 38
12. Brosig, W.:
Experimentelle Untersuchungen über den
Blasentonus.
Z.Urol. 46 (1953), 456 - 466
13. Cardus, D., E.M. Queseda, F.B. Scott:
Studies on the dynamics of the bladder.
J.urol. 90 (1963), 425 - 433
14. Comarr, A.E.:
The practical urological management of the
patient with spinal cord injury.
Brit.J.urol. 31 (1959), 1 - 46

15. Diesing, U.:
Enuresis. Krankheitsbild, Ursachen, Diagnostik,
Therapie.
Urologe A 2 (1963), 294 - 305
16. Eckstein, H.B.:
Enuresis
in: Paediatric urology
hrsg. von D.J. Williams, London 1968, 365 - 370
17. Francis, R.R.:
The effect of Carbachol and of Mecholyl
on the urinary bladder.
J.urol. 60 (1948), 290 - 296
18. v. Garrelts, B., A. Förberg:
Micturition and cholinergic blocking drugs:
the effect on the bladder as studied by ana-
lysis of urinary flow and bladder pressure.
Acta chir.scand. 115 (1958), 66 - 77
19. Gernon, J.T, E. Palmer, C.M. McKenna:
Some recent developments in the treatment of
neurogenic dysfunction of the bladder based
on cystometry.
J.urol. 35 (1936), 515 - 519
20. Gierup, J., N.O. Ericsson, L. Okmian:
Micturition studies in infants and children:
Technique.
Scand.J,urol.nephrol. 3 (1969), 1 - 8
21. Gierup, J., N.O. Ericsson, L. Okmian:
Micturition studies in infants and children:
Influence of an indwelling urethral catheter
and of rectal pressure recording.
Scand.J.urol.nephrol. 4 (1970), 209 - 215

22. Glahn, E.:
Neurogenic bladder diagnosed pharmacologically
on the basis of denervation hypersensitivity.
Scand.J.urol.nephrol. 4 (1970), 13 - 24
23. Glahn, E.:
The neurogenic factor in vesical dysfunction
following radical hysterectomy for carcinoma
of the cervix.
Scand.J.urol.nephrol. 4 (1970), 107 - 116
24. Grasset, D.:
La cysto-sphinctérométrie
Paris 1961
25. Grynderup, V.:
Double cystometry in the uninhibited neuro-
genic bladder.
Acta neurol.scand. Suppl.20, 42 (1966), 67-77
26. Gyermek, L.:
Cholinergic stimulation and blockade on
urinary bladder.
Amer.J.physiol. 201 (1961), 325 - 328
27. Hägglund, T.B., K.V. Parkkulainen:
Enuretic children treated with Imipramine
(Tofranil).A cystometric study.
Ann.Paediat.Fenn. 11 (1965), 53 - 59
28. Hägglund, T.B.:
Enuretic children treated with fluid restric-
tion or forced drinking.A clinical and
cystometric study.
Ann.Paediat.Fenn. 11 (1965), 84 - 90

29. Halsband, H., E. Willich:
Die sogenannte "wide bladder neck anomaly".
Beitrag zur Enuresis und chronischen Harn-
wegsinfektion bei Mädchen.
Urologe A 9 (1970), 258 - 264
30. Hohenfellner, R., J. Sökeland, E. Straub:
Die Harnabflußstörung im Kindesalter.
Mschr.Kinderheilk. 114 (1966), 330 - 339
31. Kaeser, H.:
Nervensystem: motorische Störungen.
in: Klinische Pathophysiologie
hrsg. von W. Siegenthaler Stuttgart 1970, 874-889
32. King, L.R., H.Z. Mellens, H. White:
Measurement of the intravesical pressure
during voiding.
Invest.urol. 2 (1965), 303 - 322
33. Koller, S.:
Neue graphische Tafeln zur Beurteilung
statistischer Zahlen.
Darmstadt 1969
34. Kuffer, F.:
Manometrische Aspekte der neurogenen Blasen-
störungen bei Spina bifida.
Urologe A 12 (1973), 77 - 86
35. Lapidès, J.:
Observations on normal and abnormal bladder
physiology.
J.urol. 70 (1953), 74 - 83

36. Lapidès, J., N.B. Hodgson, R.E. Bold et al.:
Further observations on pharmacologic
reactions of the bladder.
J.urol. 79 (1958), 707 - 713

37. Lapidès, J.:
Neuromuscular vesical and urethral dysfunction.
in: Urology 2
hrsg. von Campbell, M.F., J.H. Harrison
Philadelphia 1970, 1343 - 1378

38. Lewis, L.G.:
A new clinical recording cystometer.
J.urol. 41 (1939), 638 - 645

39. Linderholm, B.E.:
The cystometric findings in enuresis.
J.urol. 96 (1966), 718 - 722

40. Malin, J.M.jr, S. Boyarsky:
The effects of cholinergic and adrenergic drug
stimulation of detrusor muscle.
Invest.urol. 8 (1970), 286 - 291

41. Mellanby, J., C.L.G. Pratt:
The reaction of the urinary bladder of the
cat under conditions of constant volume.
Proc.roy.soc.Med.B 128 (1940), 186 - 201

42. O'Donnel, B., T.P. O'Connor:
Bladder function in infants and children.
Brit.J.urol. 43 (1971), 25 - 27

43. Ohnesorge, F.K.:
Wirkung peripher angreifender Pharmaka auf
die Funktion der Harnblase.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak.
242 (1961), 304 - 329
44. Pedersen, E., V. Grynderup:
Clinical pharmacology of the neurogenic bladder.
Acta neurol.scand. Suppl.20, 42 (1966), 111 - 120
45. Plum, F.:
Autonomous urinary bladder activity in
normal man.
Arch.neurol. (Chicago) 2 (1960), 497 - 503
46. Plum, F.:
Bladder dysfunction in modern trends in neurology.
hrsg. von D.I. Williams, London 1962, Bd. 3
47. Pompeius, R.:
Cystometry in paediatric enuresis.
Scand.J.urol.nephrol. 5 (1971), 222 - 228
48. Pompino, H.J., R. Westenfelder, H. Fendel:
Neurogene Blasenentleerungsstörungen bei
Kindern mit Spina bifida cystica.
Urologe A 10 (1971), 213 - 218
49. Ram, M.:
Intermittent irrigation as treatment of
neurogenic bladder.
Urol.int. 26 (1971), 65 - 71

50. Refsum, S.B., G. Røvig:
Experiences with Carbaminoylecholine chloride
in neurogenic dysfunction of urinary bladder.
Nord.med. (Oslo) 4 (1939), 3075 - 3080
51. Ritter, G.:
Neurogene Funktionsstörungen der ableitenden
Harnwege.
Urologe B 10 (1970), 198 - 206
52. Rose, D.K.:
C.P.S.C.-Cystometry (Capacity, Pressure, Sensation,
Control)
Acta urol.belg. 29 (1961), 5 - 57
53. Sabetian, M.:
The genesis of bladder tone.
Brit. J.urol. 37 (1965), 424 - 432
54. Schröder, G.:
Psychologische Aspekte zur Ätiopathogenese
und Therapie der Enuresis.
Urologe B 10 (1970), 189 - 194
55. Selbacher, H.:
Die Behandlung der Blasen- und Darmatonie
mit Doryl[®] / Merck.
Münchn.Med.Wschr. 14 (1937) 534
56. Serrallach, F.:
La cysto- et la sphinctéro-manométrie dans
l'étude de la fonction vésicale.
J.urol.méd.chir. (Paris) 60 (1954), 397 - 411

57. Sökeland, J., M. Bressel, M.L. Allert:
Konservative und operative Therapie der
neurogenen Blasenentleerungsstörung.
Acta urol.belg. 35 (1967), 591 - 594

58. Starfield, B.:
Functional bladder capacity in enuretic
and nonenuretic children.
J.pediat. 70 (1967), 777 - 781

59. Starfield, B., E.D. Mellits:
Increase in functional bladder capacity
and enuresis.
J.pediat. 72 (1968), 483 - 487

60. Stockamp, K., R. Hohenfellner:
Urologische Probleme bei Meningomyelocele.
Dtsch.Ärztebl. 70 (1973), 634 - 637

61. Stockamp, K.:
Beeinflussung von Harnincontinenz und
neurogener Blasenentleerungsstörung über
das sympathische Nervensystem.
Act. urol. 3 (1973), 75 - 83

62. Susset, J.G., H.H. Rabinovitch, K.J. McKinnon:
Parameters of micturition: clinical study.
J.urol. 94 (1965), 113 - 121

63. Tanagho, E., E.R. Miller et al.
Observations on the dynamics of bladder neck.
Brit.J.urol. 38 (1966), 72 - 84

64. Tang, P.C., T.C. Ruch:
Non-neurogenic basis of bladder tonus.
Amer.J.physiol. 181 (1956), 249 - 257
65. Vereecken, R.L., H. Verduyn:
A la recherche d'une méthode valable de
cystométrie et de son interprétation exacte.
Acta urol.belg. 37 (1969), 213 - 229
66. Zapp, E.:
Urologische Befunde beim Einnässen im
Kindesalter.
Dtsche.Med.Wschr. 89 (1964), 372 - 379
67. Zinner, N.R., A.J. Paquin jr:
Clinical urodynamics: I studies of intra-
vesical pressure in normal human female subjects.
J.urol 90 (1963), 719 - 730
68. Zoedler, D.:
Zur Atonie der Harnblase.
In: Verhandlungsbericht der deutschen Gesell-
schaft für Urologie. 21. Tagung 1965
hrsg. von H.K. Büscher Berlin 1966, 129 - 135

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Straub
für die Überlassung des Themas und seine freundliche
Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. J. Michaelis danke ich für die Be-
ratung bei der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

Am 19. Juni 1947 wurde ich als erstes Kind des Syndikus Herbert Frickert und viertes Kind seiner Ehefrau Christina, geb. Weitzel, verw. Hames, in Worms geboren.

Dort wurde ich Ostern 1953 eingeschult und wechselte 1958 in das Wormser Eleonoren-Gymnasium über, wo ich im Oktober 1966 die Reifeprüfung des neusprachlichen Zweiges ablegte.

Im Wintersemester 1966 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz mit dem Studium der Medizin. Nach zwei Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach fünf Semestern im Frühjahr 1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Während des Wintersemesters 1969/70 studierte ich an der Karl Franzens-Universität zu Graz, kehrte jedoch zum Sommersemester 1970 nach Mainz zurück, wo ich am 30. Juni 1972 das Staatsexamen beendete.

Ab September 1972 arbeitete ich als Medizinalassistentin für 4 Monate an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik, anschließend 5 Monate an der I Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Seit August 1973 bin ich Medizinalassistentin der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Bad Reichenhall.

